

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1925-1926. — N° 27

DE L'INSULINE

DANS LE

TRAITEMENT DU COMA DIABÉTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 14 Décembre 1925

PAR

Jean-Marie-Paul-Léonidas GRÉ

INTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX,

MÉDECIN-RÉSIDENT DE L'HÔPITAL FRANÇAIS DE LONDRES

Né à **TALENCE (Gironde)**, le **18 juillet 1900.**

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur.....	<i>Président.</i>
		GUYOT, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		MAURIAC, agrégé.....	
		JEANNENEY, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIERE, 17

1925

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1925-1926. — N° 27

DE L'INSULINE

DANS LE

TRAITEMENT DU COMA DIABÉTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 14 Décembre 1925

PAR

Jean-Marie-Paul-Léonidas GRÉ

INTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX,
MÉDECIN-RÉSIDENT DE L'HÔPITAL FRANÇAIS DE LONDRES

Né à **TALENCE** (Gironde), le 18 juillet 1900.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur.....	<i>Président.</i>
		GUYOT, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
		MAURIAC, agrégé	
		JEANNENEY, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 17

1925

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSE, MOURE.

PROFESSEURS

MM.	MM.		
Clinique médicale	VERGER.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAËT.	Médecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	LAGRANGE.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CRUCHET.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale	DENIGES.
Anatomie	PICQUÉ.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	W. DUBREUILH.
Hygiène	AUCHÉ.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	BARTHE.
Botanique et matière médicale	BEHLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	VILLEMEN.	Médecine générale.....	MICHELEAU
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	BONNIN.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	JEANNENEY
id.....	N.	id.....	N.
Physique biologique et médicale.....	N.	id.....	N.
Chimie biologique et médicale.....	N.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	MAURIAC.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	LEURET.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	DUPERIÉ.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.....	GREYX.	Pharmacie.....	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Paériculture	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire	PAPIN.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Accouchements	PERY.	Chimie pharmaceutique	GOLSE.
Ophtalmologie	GABANNES.	Chimie minérale	GOLSE.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. N.

Pathologie externe (4^e année) et petite chirurgie..... CHARRIER.

Pathologie externe (3^e année) et petite chirurgie..... LOUBAT.

Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

La guerre me l'a enlevé à l'âge où son
appui m'eût été le plus précieux, mais sa
pensée ne cessera jamais d'inspirer ma vie.

A LA MÉMOIRE DE MA SOEUR

J'ai perdu ma plus grande amie et ne
puis que redire avec Bossuet : « O mort,
éloigne-toi de notre pensée et laisse-nous
tromper pour un peu de temps la violence
de notre douleur par le souvenir de notre
joie »

A MA MÈRE

Qui a formé mon esprit et mon cœur.

A MA TANTE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

A MON BEAU-FRÈRE

Témoignage d'une altérable et fraternelle
affection. Je le remercie de l'aide précieuse
qu'il m'a apportée dans ce travail.

A MES COUSINS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CHAVANNAZ

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Correspondant national de l'Académie de Médecine
et de la Société de Chirurgie de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Décoré de la médaille interalliée et de la médaille de la Victoire,
Officier de l'Instruction publique.*

Qu'il me permette de lui dire ici ma profonde reconnaissance pour avoir reçu de lui des principes de rigueur scientifique dont je voudrais ne perdre jamais l'empreinte.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LE DANTEC

*Professeur de médecine coloniale et de clinique des maladies exotiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Officier de la Légion d'honneur,*

Témoignage de respectueuse admiration
de son interne.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURIAC

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

Dont les travaux ont inspiré cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MICHELEAU

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Avec vous, mon cher Maître, la médecine apparaît toute simple et volontairement dégagée des brumes savantes où on veut la noyer aujourd'hui. Je vous remercie de me l'avoir montrée sous ce jour singulièrement attrayant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOURG

Médecin des Hôpitaux.

Dans les circonstances les plus douloureuses de ma vie, il m'a aidé de toute sa science et de tout son cœur. Qu'il soit assuré de ma reconnaissance inaltérable.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RÉCHOU

*Professeur d'électroradiologie et de clinique d'électricité médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEANNENEY

*Chirurgien des Hôpitaux,
Croix de guerre.*

Qui a été pour moi un maître et un ami.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CRUCHET

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

MON CHER MAÎTRE,

A vivre quelques mois près de vous, on acquiert de précieuses connaissances médicales et le culte de la saine clinique. Mais ce n'est pas tout : votre exquise simplicité va au cœur de vos élèves et vous fait de chacun d'eux un très respectueux ami.

INTRODUCTION

Il est peu probable que jamais découverte médicale ait suscité en trois années autant de publications que l'insuline. A peine née, cette médication nouvelle a été étudiée dans tous les pays du monde avec un luxe extraordinaire d'observation clinique et d'expérimentation. L'Ecole bordelaise avec le professeur Mauriac et ses élèves a apporté dans cet ensemble de recherches une importante contribution.

L'utilité de l'insuline dans le traitement du coma diabétique s'est imposée tout de suite à l'attention générale. Mais si tous les auteurs sont unanimes à en souligner l'indication, très peu décrivent avec précision les modalités et les résultats de cette thérapeutique.

Frappé de ce fait, le professeur Mauriac a pensé qu'il y aurait intérêt à tenter une mise au point de la question, et a bien voulu nous confier ce travail.

Pour le réaliser, nous nous sommes efforcé de dégager les idées originales et fécondes exprimées à ce sujet, puis d'en faire une synthèse capable de constituer un guide dans le traitement méthodique du coma et des suites du coma diabétique.

Notre but a donc été surtout d'être pratique. Mais nous avons cru devoir exposer d'abord très brièvement les données théoriques sur lesquelles repose l'emploi de l'insuline dans le coma.

Notre travail se composera donc de deux parties : l'une consacrée à l'étude du mécanisme de production du coma et d'action de l'insuline ; l'autre, la plus importante, à la conduite et aux résultats du traitement.

DE L'INSULINE

DANS LE

TRAITEMENT DU COMA DIABÉTIQUE

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

**CONCEPTIONS PATHOGENIQUES
ET PHYSIOPATHOLOGIQUES ACTUELLES
DU COMA DIABETIQUE**

A la lumière des travaux biochimiques modernes, nos conceptions physiopathologiques du diabète se sont considérablement élargies. Une notion fondamentale s'est dégagée : celle de relations étroites dans le métabolisme des différents groupes de substances nutritives. Et si l'altération du métabolisme hydrocarboné reste toujours à la base du diabète, on sait que celui-ci tend à devenir, au cours de son évolution, un trouble plus général, concernant aussi le sort des graisses et des albumines. Si bien qu'un diabète grave — et le diabète abandonné à lui-même tend le plus souvent à devenir grave — se trouvera constitué dans ses grandes lignes par la triade : hyperglycémie, acidose, dénutrition azotée.

Il faut tenir grand compte de cette complexité et de l'action de ces différents facteurs si l'on veut comprendre l'apparition du coma qui en est l'étape dernière. Cependant, tous les auteurs sont à peu près d'accord pour reconnaître que celui-ci ne relève pas, directement tout au moins, de l'hyperglycémie; tous ont observé des cas nombreux de coma avec hyperglycémie légère et d'hyperglycémie très élevée sans coma; tous ont vu des comas se dissiper sans abaissement notable de la glycémie, et réciproquement. La question paraît donc jugée : si le coma coexiste généralement avec une glycémie élevée, ce qui est précieux pour le diagnostic, on ne peut tirer du taux de celle-ci aucune conclusion pronostique précise. Nous verrons aussi l'importance de cette notion au point de vue du traitement.

Parmi tous les autres facteurs qui ont été invoqués, c'est l'acidose qui tient la première place et domine le débat. Aussi, dans cette courte étude pathogénique et physiopathologique, étudions-nous d'abord les rapports du coma avec l'acidose. Puis, ses rapports avec d'autres troubles de la nutrition, et spécialement la viciation du métabolisme azoté.

Coma et acidose.

Naunyn et son école ont montré qu'on pouvait observer dans le diabète un trouble du métabolisme caractérisé par l'apparition dans le sang et dans les urines de l'acide β oxybutyrique et des corps qui en dérivent, acide diacétique et acétone. Ils désignaient ce trouble sous le nom d'acidose. Mais, depuis quelques années, à la suite des travaux d'une pléiade de biologistes, surtout anglo-saxons et danois, le sens de ce dernier mot s'est considérablement étendu. Actuellement « par ce terme, on n'entend plus seulement la formation excessive des acides du groupe acétonique; son domaine s'est étendu à toutes les affections caractérisées par une élévation de la concentration sanguine en ions H, quelle qu'en soit la cause » (Dautrebande).

Celle-ci apparaît donc comme un phénomène très général, constitué par la rupture de l'équilibre acido-basique du sang,

et pouvant relever de facteurs divers. On peut l'observer dans les états les plus variés, tels que : jeûne, néphrites, grossesse, vomissements cycliques des enfants, chocs divers, anesthésie. L'acidose due aux corps acétoniques n'est plus qu'un cas particulier, le mieux connu, il est vrai, de ce cadre si vaste. On lui réserve actuellement le nom de cétose. C'est elle seule que nous aurons en vue désormais.

PATHOGÉNIE DE LA CÉTOSE. — Pour comprendre la production de la cétose, nous devons nous demander successivement : 1° d'où proviennent les corps acétoniques ? 2° quel est le mécanisme de leur apparition dans le sang ? Ces deux questions sont d'ailleurs loin d'être résolues et font l'objet de longues discussions entre les différents auteurs.

1° *Origine des corps acétoniques.* — On les a attribués à un métabolisme défectueux des graisses et des protéines. En ce qui concerne les graisses, tout d'abord mises en cause, on connaît la loi de Knopp : la dégradation des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone passe, à un certain moment, par le stade acide β oxybutyrique; celui-ci donne par oxydation de l'acide diacétique, qui se dédouble en acide carbonique et acétone; celle-ci se combure en donnant H^2O et CO^2 . Ceci, pour les acides gras à nombre peu élevé d'atomes de carbone, mais on peut penser que, par analogie, il en est de même des acides gras supérieurs qui constituent la plupart des graisses alimentaires et tissulaires. Or, dans certaines conditions pathologiques, ces dernières réactions s'effectueraient mal et, selon l'intensité du trouble, on verrait apparaître en nature dans le sang et dans les urines de l'acétone, puis de l'acide diacétique et, au degré le plus élevé, de l'acide β oxybutyrique.

On a cherché à confirmer cette théorie par l'expérimentation. Mais, pas plus *in vivo* qu'*in vitro*, « la naissance des corps acétoniques aux dépens des graisses tissulaires et alimentaires » n'a pu être démontrée. Les expériences instituées pour résoudre cette question ont abouti à des résultats contradictoires », dit M. Labbé, mais il ajoute : « Est-ce à dire qu'on doive rejeter délibérément la théorie de la cétogénèse aux dé-

pens des graisses ? nous ne le croyons pas; car il serait impossible, dans certains cas, de comprendre comment la grosse quantité de corps acétoniques excrétés aurait pu se produire aux dépens des albumines seules. » Certains auteurs persistent à leur attribuer le rôle essentiel. D'autres, au contraire, nient catégoriquement l'influence des graisses, ou vont même, tels Maignon, Pétren et Odin, jusqu'à leur attribuer un rôle anti-cétogène, et les préconisent dans le régime des diabétiques acétonuriques. La tendance générale reste de les considérer comme dangereuses.

Le rôle des albumines, plus récemment mis en lumière, mais établi par un grand nombre d'expériences, est au contraire généralement admis : il est dû aux acides aminés, à nombre impair d'atomes de carbone. La viande, l'albumine du lait de vache, qui contiennent beaucoup de ceux-ci, sont éminemment cétogènes; tandis que l'albumine d'œuf, celle des légumineuses et, d'une manière générale, les albumines végétales surtout riches en acides à nombre impair d'atomes de carbone, le sont beaucoup moins. On conçoit l'importance de cette notion au point de vue de la diététique du diabète : elle explique les cas de coma apparaissant à la suite d'un régime carné intensif.

2° *Mécanisme de la cétogénèse.* — Quoiqu'il en soit, l'acide β oxybutyrique est le premier terme de la série des corps acétoniques formés dans l'organisme; puis il engendre l'acide diacétique et l'acétone; les physiologistes admettent, en général, que ces corps apparaissent au cours du métabolisme normal, mais qu'ils sont ensuite détruits par combustion. Il semble donc que la cétose et l'acétonurie qui la traduit soient dues, non pas à un excès de formation, mais plutôt à un défaut de destruction de ces corps. De nombreuses théories ont été émises pour expliquer ce trouble. Les plus importantes font intervenir, soit le rôle des hydrates de carbone, soit une insuffisance diastasique.

La première peut se résumer ainsi : un sujet sain, soumis soit au jeûne complet, soit à un régime exclusif d'albumines et

de graisses, fait de la cétose; vient-on à lui rendre des hydrates de carbone, la cétose disparaît. Ce qui a fait dire à Rosenfeld : « Les graisses sont brûlées au feu des hydrates de carbone. » Or, le diabétique ayant perdu la faculté d'utiliser les sucres, peut être considéré, malgré son hyperglycémie, comme un sujet en état d'inanition hydrocarbonée; il est donc légitime de l'assimiler à un sujet sain soumis au jeûne, et d'expliquer sa cétose par une suppression du rôle anticétogène des hydrates de carbone. Shaffer et d'autres ont voulu mesurer le rapport $\frac{\text{cétogène}}{\text{anticétogène}}$, c'est-à-dire déterminer la quantité d'hydrates de carbone qui doit être brûlée pour assurer la combustion complète d'une quantité donnée de corps cétogènes. Ils ont obtenu des résultats variables.

Bien qu'elle n'ait jamais été directement confirmée par l'expérimentation, cette théorie est très généralement en faveur. Elle implique du reste le rôle indirect de l'insuffisance pancréatique, qui est à l'origine du trouble glyco-régulateur.

Mais on a invoqué une insuffisance diastasique portant directement sur la combustion des corps cétogènes. Frappés de la dissociation de l'action de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie, certains ont pensé que cette hormone devait exercer sur le métabolisme des graisses et des albumines une action élective et indépendante de celle qu'elle exerce sur le métabolisme des hydrates de carbone. Son insuffisance entraînerait donc directement la cétose. Nous examinerons plus longuement cette théorie, à propos de l'action de l'insuline.

RÔLE DE LA CÉTOSE DANS LA PRODUCTION DU COMA.— Bien qu'on ait observé des cas de dissociation plus ou moins marquée entre le coma et la cétose, et que leurs rapports aient parfois été trouvés tels que ceux que nous énoncions plus haut au sujet de l'hyperglycémie, on s'accorde généralement à reconnaître entre eux un parallélisme étroit. Mais les attitudes diffèrent quand il s'agit de préciser la relation qui les unit. Les uns, à la suite de Stadelmann et Naunyn, voient dans la cétose la cause efficiente du coma. Actuellement, la plupart des biochimistes modernes considèrent plutôt la cétose comme un simple

témoin d'une intoxication plus complexe, qui serait la cause véritable du coma. Allen dit à ce sujet : « Le trouble fatal n'est pas une simple intoxication par les corps acétoniques ni un simple empoisonnement acide, mais plutôt un trouble inconnu du métabolisme, dont ces signes chimiques ne sont qu'une expression superficielle et variable. »

Mais de toute façon, et quelle que soit l'opinion à laquelle on se range, l'étude de la cétose, au cours du coma diabétique conserve un intérêt pratique de premier ordre : elle reste un guide précieux pour le diagnostic et le pronostic, et un moyen de contrôle pour le traitement.

AUTRES FACTEURS QUE LA CÉTOSE INVOQUÉS DANS LA PATHOGENIE DU COMA. — La cétose devenant insuffisante à expliquer le coma, on a cherché plus loin la solution du problème. C'est ainsi qu'on a invoqué la toxicité propre des corps acétoniques ; mais celle-ci est très faible, et sans nier son action, on doit reconnaître qu'elle ne peut être que très faible et notoirement insuffisante.

On tend plus généralement à incriminer l'altération du métabolisme azoté : celle-ci est non seulement quantitative, mais qualitative, ainsi qu'en témoigne l'augmentation de l'ammoniaque et des acides aminés urinaires. Cela a conduit à penser que la dégradation défectueuse des protéines entraînerait aussi l'apparition de corps toxiques, peut-être polypeptidiques, dont la nature exacte est d'ailleurs inconnue. Mais ces corps n'ont pas été isolés : leur action reste donc hypothétique.

En résumé, les conclusions qu'on peut tirer de cet exposé sont les suivantes :

1° Le coma diabétique n'est pas directement fonction du trouble glyco-régulateur ;

2° Il est, au contraire, en relations étroites avec la cétose. Celle-ci est due à une combustion incomplète des albumines et des graisses, liée elle-même au trouble glyco-régulateur ; pour les uns, la cétose est subordonnée à ce trouble : les graisses « fument » en brûlant, parce que la combustion des hydrates de carbone est insuffisante. Pour d'autres, il n'y a entre les

deux phénomènes qu'une communauté de cause : l'insuffisance de la sécrétion pancréatique interne;

La cétose peut être considérée soit comme la cause efficiente du coma; soit comme un simple témoin d'une intoxication plus complexe qui jouerait ce rôle; soit, enfin, comme une cause parmi plusieurs autres;

3° Il semble qu'on doive faire une place, dans la production du coma, à l'action de produits toxiques résultant d'une viciation qualitative du métabolisme azoté.

Il y a donc lieu d'être éclectique et de considérer le coma diabétique comme une intoxication complexe, dont beaucoup de facteurs sont mal ou pas encore connus.

CHAPITRE II

COMMENT CONCEVOIR LE MECANISME D'ACTION DE L'INSULINE DANS LE COMA DIABETIQUE ?

Ce que nous avons dit du coma conduit à penser que c'est à une amélioration du métabolisme gras, ou protéique, qu'il faut attribuer l'heureuse action souvent exercée sur lui par l'insuline.

Bien que nous soyons très mal fixés sur le mode d'action général de cette substance, dont nous ignorons d'ailleurs la constitution chimique, il semble qu'on puisse envisager de deux façons différentes cette action particulière : 1° elle améliore le métabolisme des graisses et des albumines en activant la combustion des hydrates de carbone; 2° elle agit directement sur ce métabolisme.

I. — THÉORIE DE L'ACTION INDIRECTE DE L'INSULINE. — Elle est défendue par les auteurs qui font dépendre la combustion des corps cétogènes de celle des hydrocarbonés, et notamment par la plupart des Américains. Pour l'exposer, nous devons examiner deux problèmes successifs.

Tout d'abord comment agit l'insuline sur le métabolisme des sucres ? Mauriac et Aubertin classent les nombreuses hypothèses émises à ce sujet en trois groupes, superposés aux théories pathogéniques du diabète : 1° On a pensé tout d'abord que l'insuline aurait pour effet de régler la fonction glycogénique du foie, soit en favorisant la rétention du glycogène dans cet organe, soit en activant la transformation du sucre en glycogène. Mais l'expérimentation moderne a donné sur ce point

des résultats discordants; 2° L'insuline restituerait aux tissus leur capacité de brûler le glucose. Cette explication s'appuie surtout sur l'augmentation *in vitro* du pouvoir glycolytique des tissus et sur l'élévation du quotient respiratoire après injection d'insuline; mais des expériences *in vivo* et *in vitro*, faites récemment par Mauriac et Aubertin, ont conduit ces derniers à penser « que l'hyperglycémie du chien dépancréaté ne paraît pas devoir s'expliquer par une diminution de la glycolyse tissulaire ». L'insuline n'aurait donc pas à activer celle-ci; 3° L'insuline agirait en faisant subir à la structure physiochimique de la molécule de glucose des modifications qui la rendraient utilisable par les tissus. On a distingué des glucoses α , β et γ également réducteurs, mais de pouvoir rotatoire différent. D'après Winter et Smith, le glucose de l'alimentation est sous les formes α et β , le glucose du sang est sous la forme γ et cette dernière seule pourrait être utilisée par les tissus. Dans le sang des diabétiques, le glucose ne serait pas sous la forme γ , et, étant inutilisable, s'accumulerait entraînant l'hyperglycémie. Or, justement l'insuline transformerait le sucre α et β en sucre γ utilisable. On a pensé aussi que l'insuline aurait pour effet de favoriser la combinaison du glucose avec le phosphore inorganique du sang, pour donner lieu à la combinaison hexose-phosphorique, ou lactacidogène, forme sous laquelle les tissus utiliseraient le sucre. Mais ces théories ne sont pas suffisamment vérifiées pour constituer une solution du problème.

On voit donc que la plus grande incertitude règne au sujet du mécanisme d'action de l'insuline sur les sucres. De plus, elle semble liée dans cette action à un système neuro-endocrinien complexe, et notamment au groupe glandulaire thyro-hypophyso-surrénalien qui exercerait normalement une influence hyperglycémiant, donc antagoniste de la sienne.

Il nous resterait maintenant à voir comment le métabolisme hydrocarboné agit sur celui des graisses et des albumines. Mais, ici encore, nous sommes dans le domaine de l'hypothèse. Schaffer dit à ce sujet : « En cherchant à expliquer

comment le métabolisme des hydrates de carbone prévient l'apparition des corps acétoniques, on a découvert que, quand le glucose est oxydé par le peroxyde d'hydrogène en solution alcaline, l'acide diacétique, s'il est présent, est aussi oxydé assez rapidement, tandis que dans les mêmes conditions, mais en l'absence de glucose, il est plutôt résistant à l'oxydation. Un produit d'oxydation du glucose se combine avec l'acide diacétique, et le composé est oxydé plus loin. » Telle est l'expérience *princeps* qui a été développée dans un grand nombre de travaux ultérieurs par Shaffer lui-même, Woodyatt et beaucoup de physiologistes. Mais ils n'ont pas réussi à éclaircir complètement la question, ni surtout à établir la valeur numérique précise de ces différentes réactions.

Cette théorie de l'action indirecte de l'insuline sur les corps cétoènes est très généralement admise, surtout en Amérique, et peut être considérée comme classique. Au point de vue pratique, elle explique bien pourquoi il faut donner, en même temps que l'insuline, des quantités importantes de sucre : le but, en effet, n'est pas de corriger l'hyperglycémie, qui ne joue, comme nous l'avons vu, aucun rôle direct dans le coma, mais d'allumer une « flambée métabolique » d'hydrates de carbone.

II. — THÉORIE DE L'ACTION DIRECTE DE L'INSULINE SUR LA CÉTOSE. — Celle-ci repose sur l'observation faite par différents auteurs, et notamment par Labbé, par Widal, Abrami, Weill et Laudat, de cas d'action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie.

Widal pense qu'il y a lieu d'admettre « une action directe et parfois élective de l'insuline sur la formation des corps acétoniques » parce que : « 1° même dans les cas où l'on voit, au cours d'un diabète avec forte glycosurie, baisser simultanément le sucre et l'acétone, il peut arriver que le taux de diminution des corps acétoniques soit hors de proportion avec celui de glycosurie et, par conséquent, avec l'amélioration de la balance hydrocarbonée. De plus, quand on suspend l'insuline sans changer le régime, il arrive souvent que, tandis

que la glycosurie remonte en vingt-quatre heures ou quarante-huit heures à son taux initial, l'acétonurie, au contraire, reste très faible et n'atteint que très lentement son chiffre primitif; 2° il peut arriver que l'insuline exerce, au moins pendant un temps, une action active sur l'excrétion des corps acétoniques, l'excrétion du sucre urinaire n'étant aucunement influencée. » Il admet d'ailleurs aussi que la diminution de l'acétonurie chez ses malades relève en grande partie d'une meilleure utilisation des hydrates de carbone, « comme si les graisses et les protéines étaient mieux brûlées à la flamme plus active des hydrocarbonés ». Mais cela ne suffit pas : « dans l'organisme des diabétiques, surchargé à la fois de sucre et de corps acétoniques, l'insuline paraît aller d'abord au plus pressé, s'attaquant de façon prépondérante, et parfois même exclusive, aux substances dont l'accumulation dans les humeurs constitue le principal danger, c'est-à-dire l'acétone et ses dérivés ».

Labbé avait d'ailleurs déjà soutenu que : « si les différents troubles du métabolisme des hydrates de carbone des graisses et des albumines sont simultanés, ils ne sont point dépendants les uns des autres, mais relèvent de la même cause : l'insuffisance de la sécrétion pancréatique interne. De même ce n'est point par amélioration du métabolisme des hydrates de carbone qu'agit l'insuline, mais par action simultanée sur les trois métabolismes. L'action prépondérante de l'insuline sur l'acidose a frappé tous les auteurs, elle est la médication de choix de celle-ci et du coma. » Il n'en reste pas moins que l'insuline agit habituellement aussi sur la glycosurie, mais elle serait, à ce point de vue, inférieure au régime; de plus, il faut parfois une « accumulation des doses » pour que l'action se déclenche.

De telles dissociations ne sont cependant pas la règle, et on peut se demander si la persistance de la glycosurie dans ces cas ne devrait s'interpréter de façon différente. Un certain nombre de physiologistes américains, et notamment Muller et Petersen, pensent qu'il y a lieu de distinguer dans l'action de

l'insuline un double mécanisme. D'une part, elle exercerait une action *mobilisatrice*, consistant surtout à activer la transformation en glucose du glycogène hépatique; en réalisant ainsi, en quelque sorte, tout le sucre de l'organisme, elle tendrait à élever la glycémie. Puis, une action de combustion du sucre, sans doute par excitation du pouvoir glycolytique des tissus. Son effet hypoglycémiant serait ainsi la résultante de deux actions en apparence antagonistes, mais concourant l'une et l'autre à activer le catabolisme du glucose. Les observations rapportées plus haut pourraient n'être ainsi que des cas de prédominance de l'action mobilisatrice de l'insuline.

L'action de l'insuline dans le coma nous offrirait encore à étudier différents problèmes tels que : ses effets hypoglycémians, le caractère passager de son action, son rôle substitutif et non curatif. Mais ils se rattachent à l'action générale de cette substance et n'offrent aucun caractère particulier dans le coma. Nous en parlerons seulement à propos de leurs conséquences pratiques.

On voit donc qu'il est difficile de tirer de l'exposé de ces théories des conclusions précises. Elles se présentent comme des résultats épars, qu'il convient d'examiner sans esprit de système. Chacune d'elles est vraisemblablement l'expression partielle d'une vérité dont l'ensemble nous échappe encore. Cependant, toutes reposent sur un certain nombre de faits. A ce titre, elles présentent un intérêt pratique et pourront nous guider dans la conduite de notre traitement.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

INDICATIONS, TECHNIQUE ET CONTROLE DU TRAITEMENT DU COMA DIABETIQUE PAR L'INSULINE

Nous examinerons ces différentes questions en nous plaçant tout d'abord dans des conditions de traitement idéales : malade soigné dans un hôpital ou une maison de santé bien organisés, munis d'un laboratoire complet. Nous verrons ensuite comment les données ainsi établies peuvent s'adapter aux conditions de la pratique médicale courante.

I. — Diagnostic et indications.

Nous pouvons poser tout de suite comme un principe formel qu'en présence d'un coma diabétique, quels qu'en soient le mode d'apparition, le moment, l'allure clinique, le traitement par l'insuline doit être institué sans délai.

Il n'y a pas lieu d'établir à ce point de vue de distinction entre les états de coma, subcoma, précoma; ils ne sont que les degrés divers d'un même syndrome, et si leur pronostic diffère, tous exigent le même traitement jusqu'au retour complet à la conscience.

De l'avis général, l'insuline est la médication de choix de l'acidose et du coma diabétique, et son emploi dans ces cas ne comporte *aucune contre-indication*.

Pour cette raison, et parce que la précocité du traitement est la condition essentielle du succès, on se contentera tout d'abord d'un diagnostic sommaire, diagnostic d'urgence qui sera complété dès qu'auront été prises les premières dispositions thérapeutiques. Celui-ci peut d'ailleurs présenter des difficultés très inégales. Tantôt il s'agira d'un malade dont le diabète n'était pas connu et se révèle par le coma, que celui-ci survienne spontanément ou à la suite d'un choc, tel que traumatisme ou infection : le diagnostic est à faire entièrement; tantôt, et plus souvent, d'un diabétique avéré, chez qui le coma était un accident prévu dont la cause semble par conséquent évidente. Cependant, même dans ce dernier cas, il convient de faire quelques réserves. D'abord, tout coma survenant chez un diabétique ne relève pas nécessairement du diabète, et peut être d'origine urémique, apoplectique, éthylique. D'autre part, lorsqu'on le verra apparaître au cours d'un traitement par l'insuline mal surveillé, il faudra penser à la possibilité d'un coma hypoglycémique, dans lequel la continuation de l'insuline serait fatale.

Dans tous les cas, on devra donc, à l'occasion d'un coma, pratiquer un examen clinique soigneux, ainsi que la recherche dans les urines du sucre et de l'acétone.

1° EXAMEN CLINIQUE. — Nous ne parlerons pas des signes cliniques du coma diabétique qui sont classiques. Il faut surtout s'attacher à dépister, quand on le peut, les moindres signes prémonitoires permettant d'instituer un traitement précoce.

Mais il est un point sur lequel nous croyons devoir insister, c'est l'extrême fréquence — dans quatre cas sur cinq, dit Graham — des troubles divers surajoutés au syndrome. Selon une image d'Achard, « ces troubles associés se groupent à la façon des chaînes latérales d'une molécule chimique autour du noyau fondamental » que représente le syndrome coma. Ils peuvent être constitués par des accidents aigus qui, très sou-

vent, ont déterminé l'apparition du coma : infections locales ou générales, intoxications, choc traumatique ou chirurgical; ou par des altérations organiques chroniques, antérieures à son apparition : lésions rénales, cardiaques, hépatiques, pulmonaires. L'urémie et la tuberculose se retrouvent dans un très grand nombre des cas publiés.

Le praticien doit donc « analyser cette structure clinique » avec beaucoup de soin, d'abord pour appliquer à chaque élément le traitement qui lui convient; et, aussi, parce que ces facteurs surajoutés exercent, ainsi que nous le verrons plus loin, une influence néfaste très marquée sur l'action de l'insuline et assombrissent considérablement le pronostic. Il sera très aidé dans cette recherche par la connaissance des antécédents du malade; d'où l'utilité pour un diabétique d'avoir un dossier aussi complet que possible de son affection et de son passé pathologique.

2° EXAMEN DES URINES. — On se bornera à rechercher la présence du sucre et surtout de l'acétone.

L'existence de la glycosurie est une forte présomption en faveur de la nature diabétique d'un coma, mais elle n'entraîne pas la certitude. Sans doute, elle ne manque à peu près jamais dans le coma diabétique; son absence doit donc orienter ailleurs le diagnostic; dans un coma survenant en cours de traitement par l'insuline chez un diabétique, elle doit éveiller l'idée de coma hypoglycémique. Mais une réaction positive n'a pas la même valeur. C'est ainsi qu'on peut l'observer, en dehors de tout diabète, dans certains comas survenant à la suite d'une fracture du crâne ou par hémorragie cérébrale. D'autre part, un diabétique, nous l'avons déjà dit, peut parfaitement présenter un coma d'une autre origine; il peut arriver cependant que même dans ces cas le diabète joue un rôle — on a parlé de comas mixtes — et que l'insuline se trouve indiquée.

L'acétonurie, sans entraîner la certitude absolue, a beaucoup plus de valeur. On recherche l'acétone par la réaction de Legal: 5 cc. d'urine sont traités par V gouttes de solution récente de nitro-prussiate de soude à 10 %. On ajoute IV gouttes de so-

lution de soude concentrée. On agite. On obtient, dans tous les cas, même négatifs, une coloration rouge vineuse. On ajoute alors X gouttes d'acide acétique cristallisable. Si la coloration disparaît, pas d'acétone. Si la coloration persiste ou s'accroît, l'urine renferme de l'acétone.

On pourra rechercher aussi l'acide diacétique par la réaction de Gerhard : l'urine est traitée par quelques gouttes de solution de perchlorure de fer. Les premières gouttes de réactif précipitent les phosphates de l'urine; apparaît ensuite une coloration rouge vin de Bourgogne si l'urine renferme de l'acide diacétique.

On peut dire que la présence de ces corps cétoniques au cours d'un coma indiquent formellement le traitement par l'insuline. En effet, il n'y a pratiquement pas de coma diabétique sans acétonurie. Et s'il y a des états d'acétonurie en dehors du diabète, nous savons que l'insuline en est encore la médication de choix.

Ce premier temps de la conduite thérapeutique, qui consiste à poser les indications, sera donc dominé par le souci d'aller très vite. Deux signes : la torpeur et l'acétonurie, suffisent par leur association à commander l'institution immédiate d'un traitement insulinique intensif.

II. — Technique et conduite du traitement.

Ce que nous avons dit du mode d'action de l'insuline dans le coma indique qu'elle joue le rôle de médication physiopathologique dont l'emploi vise surtout à brûler le plus de sucre possible dans l'organisme. D'autre part, le coma doit être considéré comme un état complexe dans lequel le trouble métabolique s'associe le plus souvent à une déchéance organique profonde. Pour toutes ces raisons, le traitement du coma diabétique par l'insuline devra consister, non pas dans l'emploi isolé de cette médication, mais dans un ensemble de dispositions thérapeutiques constituées par : administration d'insuline, administration de sucre, soins adjuvants.

INSULINE. — L'importation d'insuline étrangère est interdite en France. On se servira donc d'insuline française; la fabrication de celle-ci est d'ailleurs absolument libre. Seul le dosage est à peu près standardisé : on évalue l'insuline en unités cliniques; une unité clinique représente le tiers de l'unité physiologique primitivement employée et définie par Banting : quantité d'insuline qui abaisse à 0,45 pour 1.000 la glycémie d'un lapin de deux kilogrammes à jeun depuis vingt-quatre heures. Ce titrage n'est pas d'une rigueur absolue, mais il est pratiquement suffisant. Certains auteurs continuent à s'exprimer en unités physiologiques et cela crée des confusions.

Voies d'introduction. — La méthode de choix est l'injection sous-cutanée ou intramusculaire. Mais dans les cas d'extrême urgence (coma très profond, traitement tardif), on aura recours à la voie intraveineuse généralement associée aux précédentes. L'injection intraveineuse sera poussée très lentement. L'administration par ingestion ou par voie rectale n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Posologie. — Quelles doses doit-on injecter, et à quels intervalles ? On ne peut établir, à ce sujet, de règles absolues : on se fondera surtout sur l'évolution du cas, contrôlée par les moyens cliniques et les recherches que nous indiquerons plus loin. Mais l'indication fondamentale est de frapper très fort et très souvent. Sherri et Allen préconisent 25 unités par voie intraveineuse, ou 25 à 50 par voie sous-cutanée, toutes les heures, tant que l'indiquera l'état des malades et le taux de la glycémie. Foster, dans un cas, a donné avec succès 430 unités en six heures, dont 150 à la première injection. De telles doses sont cependant exceptionnelles. Fisher a d'ailleurs fait observer qu'une partie importante de l'insuline ainsi injectée est retrouvée en nature dans les urines.

Un traitement intensif pourra se composer d'une première injection de 40 unités, puis 20 unités toutes les deux heures, tant que le coma est complet et que le sucre urinaire n'a pas baissé; ensuite, si l'état s'améliore, espacer progressivement les doses de telle façon que le malade ait reçu 200 à 300 unités

dans les vingt-quatre premières heures. En fait, ce chiffre n'est pas toujours atteint et on trouvera dans nos observations des succès rapides avec des doses inférieures.

Mais dans l'ignorance où nous sommes de la quantité réellement utilisée, les doses élevées nous donneront seules la certitude d'avoir obtenu l'effet maximum. Associées au sucre, elles n'offrent par ailleurs aucun danger. D'autre part, l'action de l'insuline atteint son maximum deux heures environ après son introduction dans l'organisme. Puis elle s'atténue pour s'annuler à peu près complètement au bout de cinq heures : d'où la nécessité de rapprocher les injections.

Tous les troubles associés au coma, loin de contre-indiquer l'insuline, exigent au contraire un traitement particulièrement intensif. C'est surtout dans le coma postopératoire qu'on devra employer des doses massives et répétées.

II. SUCRE. — L'administration du sucre suivra toujours immédiatement celle de l'insuline. On a montré qu'il y a une spécificité dans l'utilisation des sucres : c'est donc du glucose qu'il faudra donner. On le donnera tout d'abord par voie sous-cutanée, en solution à 40 p. 1.000; et même, en cas d'urgence, par voie intraveineuse simultanément avec l'insuline. Ensuite, on pourra recourir à la voie digestive, au moyen d'un tube d'Enhorn introduit par le nez, si le coma est complet. Mais l'absorption est alors tardive. On donnera ainsi soit du glucose, soit du sucre ordinaire, qui est du saccharose et se dédouble en deux molécules de glucose, dans du lait ou des tisanes; et surtout du jus de fruits et spécialement d'orange. Enfin, on peut utiliser le goutte à goutte rectal.

La quantité à donner est fonction tout d'abord de celle déjà présente dans l'organisme. Mais la mesure de la glycémie, si elle nous indique la quantité contenue dans le sang, ne nous donne aucune idée de celle qui se trouve en réserve dans le foie sous forme de glycogène. Comme, d'autre part, il n'y a aucun inconvénient à donner trop de sucre, tandis qu'il peut y en avoir de graves à n'en pas donner assez, on en administrera systématiquement, même avec une glycémie éle-

vée. Les quantités varieront naturellement selon celles de l'insuline injectée. Mais on n'a pu établir à ce sujet de rapport précis. Pratiquement on pourra considérer qu'une unité d'insuline brûle environ 1 à 2 grammes de glucose. Mais on se guidera surtout sur l'examen fractionné des urines. Il n'est d'ailleurs pas nécessaire d'être extrêmement rigoureux dans ces mesures, car on dispose en général d'une marge assez étendue; dans le doute, il vaut mieux donner trop de sucre que pas assez.

III. SOINS ADJUVANTS. — Les Américains insistent sur leur importance extrême dans le traitement du coma. On devra :

1° *Réchauffer* le malade par les moyens habituels;

2° *Combattre la déshydratation*. — Par ingestion ou tube d'Einhorn: café chaud, bouillon chaud, tous les quarts d'heure; les liquides chauds entravent les vomissements. Après deux heures, citronnade glycinée — la glycérine est anticétogène — et autant de jus d'orange qu'en désire le malade. On pourra faire aussi du sérum dans la peau ou dans le péritoine, mais non dans les veines à cause de la déficience du cœur. En cas de vomissements, lavages d'estomac à l'eau salée tiède;

3° *Veiller aux émonctoires*. — Surveiller l'évacuation intestinale : on donnera d'abord un lavement, puis, si cela est nécessaire, des purgations huileuses ou salines;

4° *Soutenir le cœur* (il est souvent dégénéré dans les autopsies). — On donnera de la digitale, et en même temps, comme celle-ci n'agit que tardivement, de l'huile camphrée, de la caféine. Foster considère l'ouabaïne sous-cutanée comme le toni-cardiaque de choix en pareil cas;

5° Faut-il donner des alcalins ? Les avis diffèrent à ce sujet. La plupart des Américains les considèrent comme superflus. Cammidge va même jusqu'à les juger nuisibles dans les cas d'insuffisance rénale. Chabanier les dit capables de provoquer des œdèmes. Blum, au contraire, s'élève contre leur proscription. Il semble qu'ils soient surtout indiqués dans les cas où la réserve alcaline est très abaissée.

On emploiera le bicarbonate de soude. En ingestion, si elle

est possible, on en donnera 10 grammes par heure, dissous dans de l'eau et jusqu'à 250 grammes dans le nycthémère. Sinon, on aura recours à la voie rectale, duodénale, et surtout intraveineuse : solution de 15 grammes dans un demi-litre d'eau, qu'on injectera très lentement, en demi-heure; renouveler l'injection au bout d'une heure. Le bicarbonate devra être continué les jours suivants, en diminuant progressivement les doses;

6° Enfin on devra traiter autant que possible *toutes les affections associées* : l'administration d'insuline ne contre-indique l'emploi simultané d'aucune autre médication. On surveillera surtout les troubles aigus. Brown a publié dernièrement un cas de coma résistant d'abord à l'insuline; puis le tympan se perfora, donnant issue à une collection purulente. L'amélioration fut aussitôt très rapide.

III. — Contrôle du traitement.

L'application de ces différentes mesures thérapeutiques devra être étroitement adaptée à l'évolution du mal. Il faut donc, nous l'avons déjà dit, compléter le diagnostic du début en établissant un bilan aussi complet que possible de l'état du malade, pour apprécier ensuite les modifications apportées par le traitement. Ici encore, nous aurons recours à des moyens cliniques et à des recherches de laboratoire.

I. CONTROLE CLINIQUE. — Il est capital et doit avoir le pas sur tous les autres. On suivra avec soin l'évolution de chacun des éléments du syndrome. Avec Escudero, on peut classer ainsi, dans les grandes lignes, les différentes étapes du retour à la conscience :

Le coma devient moins profond;

Apparition de mouvements incoordonnés, puis coordonnés;

Réapparition du réflexe à la douleur : on provoque une rétraction des membres quand on les pique;

Réapparition des réflexes tendineux, cutanés, musculaires;

le premier à apparaître est le réflexe pupillaire à la lumière;

Réponse aux demandes impérieuses;

Reconnaissance des personnes;

Modulation de la voix.

II. EXAMENS DE LABORATOIRE. — Les différentes recherches ainsi effectuées tendront à étudier les variations de la glycémie et surtout celles de l'acidose.

1° *Glycémie*. — La glycémie ne présente, nous le savons, aucune relation directe avec le coma : il n'y a donc pas lieu de s'attacher à tout prix à la faire baisser. Mais elle est un témoin précieux de l'action de l'insuline : sa mesure nous renseigne sur les dangers d'hypoglycémie. En fait, pour savoir la marge exacte dont nous disposons à ce point de vue, il faudrait pouvoir connaître la quantité de sucre en réserve dans l'organisme sous forme de glycogène ou autres combinaisons; une glycémie élevée prouve seulement que cette réserve n'est pas épuisée, et n'a ainsi qu'une valeur indicative. On devra donc la mesurer avant chaque injection d'insuline et chaque fois qu'on soupçonnera des accidents hypoglycémiques. Dans le coma, la glycémie oscille entre 3 et 7 grammes pour 1.000.

Pour éviter d'avoir à faire des prises de sang trop fréquentes, on pourra lui substituer le dosage du sucre urinaire. Mais c'est un procédé moins direct. En effet, en dehors du diabète rénal proprement dit, une hyperglycémie égale n'entraîne pas chez tous les sujets une égale quantité de sucre dans l'urine; d'autre part, la glycosurie n'obéit pas toujours avec une égale souplesse aux variations de la glycémie. Sa mesure n'a donc qu'une valeur relative, tirée de la comparaison de plusieurs épreuves successives. Sous ces réserves, elle est d'une grande utilité pratique.

2° *Acidose*. — L'évaluation de l'acidose, au contraire, nous donne des indications plus précises sur l'évolution du trouble métabolique qui est à la base du coma. Cette évaluation consiste à doser les corps acétoniques dans l'urine. On pourra doser soit l'acétone, seulement, soit les corps cétoniques : acétone + acide diacétique, par la méthode de Messinger; soit

enfin les corps acétoniques totaux : acétone, acide diacétique et acide β -oxybutyrique — dit cétogène — par la méthode de Van Slyke. Cette dernière recherche est plus compliquée que les précédentes, mais fournit des précisions plus grandes. La seule présence de ces différents corps permet d'établir une échelle de gravité, l'acide β -oxybutyrique ayant une signification plus inquiétante que l'acide diacétique, plus sérieux lui-même que l'acétone. Mais on tiendra compte également de la quantité : l'acidose peut être considérée comme légère jusqu'à 2 grammes par litre, sérieuse de 2 à 10 grammes, grave de 10 à 40 grammes. Dans le coma, on observe fréquemment des chiffres plus élevés, jusqu'à 100 grammes. Ces dosages devront être fréquemment répétés.

Ils sont loin, d'ailleurs, d'avoir une valeur absolue. On a constaté des cas fréquents de dissociation entre les chiffres ainsi trouvés et l'évolution clinique du coma : les corps acétoniques auraient ainsi « un intérêt qualitatif mais non quantitatif » (Chabanier). D'ailleurs, ce qu'il importe surtout de connaître pour apprécier la gravité de l'acidose, c'est la réserve alcaline de l'organisme, c'est-à-dire l'excès de base dont il dispose encore pour se défendre. Or, il n'y a pas de rapport absolu entre celle-ci et l'excrétion des corps acétoniques; ici encore, la dissociation est fréquente et souvent très marquée.

Aussi a-t-on voulu mesurer directement cette réserve alcaline. On l'exprime par le nombre de volumes d'acide carbonique qu'elle est capable de neutraliser. Normalement, la réserve alcaline correspond à 53 à 77 volumes de CO_2 . Dans l'acidose elle s'abaisse, et l'état peut être considéré comme très grave au-dessous de 30 volumes.

Cette recherche est difficile; on peut lui substituer dans la pratique la mesure de la tension du CO_2 alvéolaire au moyen de l'appareil de Frédéricia; cette mesure donne de la réserve alcaline une idée indirecte, mais suffisamment précise. Joslin la considère comme très utile, et suffisante pour suivre l'acidose dans le coma. Cette tension varie normalement entre 38 et 45 millimètres de Hg. Dans les cas graves, elle peut s'abaisser jusqu'à 25 millimètres.

Nous savons qu'on tend à considérer l'acidose comme un simple témoin de l'intoxication comatigène; et s'il en est ainsi, toutes ces recherches, quelle que soit leur précision, n'auront qu'une valeur incertaine. Mais en attendant une explication plus parfaite du coma, elles constituent la meilleure approximation que nous puissions réaliser.

Vue d'ensemble du traitement pendant et après le coma.

Tels sont les principes directeurs du traitement. Leur application variera naturellement dans chaque cas, selon l'allure clinique du mal. Mais pour agir sans hésitation et mener de front cet ensemble complexe de mesures thérapeutiques, il est bon d'avoir à l'avance une méthode rigoureuse, quoique suffisamment souple pour s'adapter aux variétés cliniques.

Voici par exemple un programme tracé par Graham :

Réchauffer le malade, donner des liquides abondants (4 litres en vingt-quatre heures). La constipation est de règle : donner un énéma; puis 30 à 60 grammes d'huile de ricin; huit heures après, purgation au sulfate de soude.

A la première dose, donner au moins 40 unités, ou davantage, en se basant sur la quantité de sucre dans l'urine. Au bout d'une heure, s'il y a amélioration, deuxième dose de 20 unités sous-cutanées, ou s'il n'y a pas d'amélioration 40 à 100 unités intraveineuses avec 50 cc. de solution de glucose à 10 %. Continuer ensuite lentement l'injection intraveineuse de glucose jusqu'à 1 litre à raison de 10 cc. par minute. Si le pouls s'accélère de 10 pulsations par minute, arrêter un moment l'injection et donner un toni-cardiaque.

S'il n'y a pas d'amélioration après l'injection de glucose, la répéter deux heures après avec les mêmes quantités d'insuline. Si au contraire il y a un mieux, donner du sucre par la bouche et de l'insuline sous-cutanée à raison d'un gramme de sucre par unité d'insuline.

Ultérieurement, diminuer l'insuline quand les symptômes

de coma et d'acidose ont disparu. 40 unités par jour sont ensuite nécessaires pour contrôler le malade relevant de coma, avec toujours des liquides et du sucre.

Conduite à tenir quand le coma se dissipe. — Il faut bien se garder de considérer la partie comme gagnée à ce moment-là et de se relâcher dans la surveillance du malade. Celui-ci reste très longtemps dans un état précaire où la moindre faute peut être fatale; et c'est avec une grande prudence qu'on modifiera peu à peu son traitement pour le conduire, en une quinzaine de jours, à un régime d'entretien à peu près stable.

C'est ici qu'il est difficile d'établir des règles précises. Car, si le coma exige un traitement d'une intensité relativement uniforme, dès qu'il est dissipé, les différences individuelles s'accroissent. Pendant quelques jours on donnera 20 unités trois fois par jour, puis deux fois seulement; et du sucre sous des formes variées : jus d'orange, tisanes chaudes sucrées. Comme aliments, on donnera d'abord des légumes verts, du lait écrémé, du bouillon de légumes, de la bouillie d'avoine; on permettra le vin.

Mais, très vite, on s'efforcera d'établir par tâtonnements un équilibre insuline-régime répondant aux deux indications suivantes : satisfaire aux besoins caloriques du malade, et lui permettre de reprendre, puis de maintenir son poids normal et, d'autre part, garder les urines libres de sucre et d'acétone. On devra donc : 1° établir tout d'abord la ration d'entretien du malade, en fonction de son sexe, de son âge, de son poids, de sa taille, de ses occupations, et lui rendre progressivement un régime correspondant à celle-ci; 2° pour éviter l'acétonurie, ce régime sera composé de façon à réaliser entre les aliments cétogènes et anticétogènes une balance telle que la combustion totale des premiers soit assurée par celle des seconds. Joslin établit la règle suivante : on donnera 1 gramme de protéines par kilogramme de poids du corps et des graisses dans la proportion de 3 grammes pour 1 gramme d'hydrates de carbone, la quantité de ces derniers étant elle-même réglée par les besoins caloriques. Mais cette quantité dépassera souvent la tolérance

du malade; 3° l'insuline sera alors donnée à des doses assurant l'absence de glycosurie, c'est-à-dire la combustion complète de la ration hydro-carbonée. Par prudence, et pour éviter l'hypoglycémie, on pourra dépasser un peu la quantité d'hydrates de carbone nécessaire et maintenir une petite quantité de sucre dans les urines. On trouvera, dans notre observation VI un type de régime ainsi constitué pour un malade d'âge, de taille et de poids moyens.

L'insuline sera injectée une demi-heure avant les repas.

Pendant longtemps le sujet restera au repos complet. Les troubles associés seront suivis et traités avec soin. La période de post-coma est très favorable aux complications rénales, cardiaques, pulmonaires; de plus, le malade se trouve en état de moindre résistance aux infections de toutes sortes. On s'attachera à prévenir les unes et les autres par l'application systématique des soins indiqués à propos du coma.

Voici quelques observations de comas diabétiques traités par l'insuline dans des conditions et avec des résultats divers :

OBSERVATION I (inédite).

Il s'agit d'un homme de 33 ans employé aux chemins de fer du Midi. Atteint depuis la fin d'octobre 1922 d'un diabète grave qui fut à peine enrayé au début par un régime sévère, et très vite, malgré le traitement, fit dépérir le malade. Celui-ci entre à l'hôpital en octobre 1923 dans le service du professeur Verger.

On met alors en œuvre un traitement par l'insuline, qui fait bientôt disparaître l'acétonurie, diminuer la glycosurie et engraisser légèrement le malade. Celui-ci, chargé de famille, et ayant besoin de gagner sa vie, repart chez lui en novembre 1923 avec un régime très sévère. Pendant les mois de décembre 1923, janvier et février 1924, son état reste stationnaire, la glycosurie oscillant de 20 à 40 grammes par litre avec seulement légère acétonurie. En mars 1924, le malade recommence à maigrir; sa glycosurie s'élève et l'acétone apparaît en assez forte quantité. Il subit alors une nouvelle cure

d'insuline à l'hôpital, en juin et juillet 1924. Une amélioration se produit alors, semblable à celle déjà observée lors de la première cure, et dans le courant de juillet le malade repart chez lui ayant engraisé de 3 kilos en n'excrétant plus que quelques grammes de glucose par 24 heures, sans acétonurie.

Il n'avait plus été revu depuis son départ de l'hôpital lorsqu'il y fut ramené le 5 décembre 1924 dans un état très grave. Il était en imminence de coma, répondant à peine aux questions qu'on lui posait, incapable de remuer dans son lit sans éprouver une fatigue immense, et n'ayant même plus la force de boire. Depuis deux jours, d'ailleurs, il vomissait tout ce qu'il prenait. Température : 36°. Respiration très pénible et accélérée. Polyurie intense. Glycosurie : 15 grammes par litre. Acétonurie considérable; glycémie : 1,8 p. 1.000; le malade, à jeun depuis deux jours, n'avait plus d'hyperglycémie, mais une acidose très importante.

On lui injecte alors à 18 heures vingt unités d'insuline Roussel dans les veines et vingt unités sous la peau; en même temps, 500 grammes de sérum glucosé à 47 p. 1.000, sous-cutanés. A 10 heures du soir, on refait vingt unités sous la peau, associées à 500 grammes de sérum glucosé par la même voie. Entre temps, et durant toute la nuit, on lui donna d'abondantes boissons contenant une valeur de 75 grammes de sucre. A 4 heures du matin, vingt unités nouvelles; et dans la journée du 6, trois injections de vingt unités. Soit, en 24 heures : 140 unités d'insuline associées à plus de 150 grammes d'hydrates de carbone.

Dès le 6, l'état du malade s'améliore sensiblement. Les vomissements cessent; la somnolence est moins impérieuse, l'asthénie moins profonde. Cependant, dans la journée du 6, en raison des boissons abondantes qu'il avait absorbées, il urine 4 litres, excrétant au total 170 grammes de sucre et 4 gr. 20 d'acétone.

Le 7, le malade allait beaucoup mieux. On lui donna à partir de ce jour un régime comprenant 80 grammes d'hydrates de carbone, sans viande, avec peu de graisse, mais beaucoup de légumes verts. En même temps, on lui faisait régulièrement 80 unités d'insuline Roussel par jour. Sous l'influence de ce traitement, l'acétonurie tomba progressivement à zéro dans l'espace de quinze jours, cepen-

dant que la glycosurie se fixait aux environs de 120 grammes. A la fin du mois de décembre, il avait engraisé de 4 kilos.

Cependant, le malade s'est mis à tousser et à cracher et la température présente des oscillations qui atteignent fréquemment le soir 38°. Une auscultation minutieuse révèle alors, dans le creux de l'aisselle droite, un foyer de tuberculose en évolution, tandis que l'examen des crachats montre des B. K. Une radioscopie ayant révélé l'intégrité apparente du poumon gauche, on commença un pneumothorax artificiel le 7 janvier 1925. En même temps, sans modifier ni la quantité d'insuline ni la teneur en hydrates de carbone du régime, on introduisit dans ce dernier 300 grammes de viande. Sous l'influence de ce traitement, l'état du malade parut s'améliorer pendant une quinzaine de jours, l'acétone n'existant qu'à l'état de traces. Vers la fin du mois de janvier, cependant, sans que rien fût modifié dans le traitement, une aggravation rapide se produisit; l'acétone remonta aux environs de 1 gr. 50 à 2 grammes par 24 heures. La glycosurie atteignit 180 grammes, cependant que de très nombreux foyers de tuberculose évolutive apparaissaient dans le poumon gauche. Et malgré l'augmentation de l'insuline dont on donna jusqu'à 120 unités par jour, le malade mourut de phtisie et de cachexie diabétique avec forte glycosurie et acétonurie très importante.

OBSERVATION II (inédite).

(Due à l'obligeance du docteur DESQUEYROUX.)

Mlle P..., 30 ans, couturière, présentait de la polyurie et de la polydipsie depuis septembre 1920; elle maigrissait assez rapidement depuis la même époque. Une première analyse d'urine en juillet 1921 révèle une émission de 2 l. 300 pour les 24 heures, avec 212 grammes de sucre, sans acétone. Elle est mise alors à un régime de réduction des hydrates de carbone qui abaisse sa glycosurie aux environs de 100 grammes par jour. Son état se maintient alors stationnaire; apparition de traces d'acétone en avril 1923.

En mars 1924, la malade abandonne tout régime. Sa glycosurie remonte alors à 220 grammes, l'acétonurie s'élève peu à peu et

devient importante (pas de dosage) pendant l'année 1923. L'amaigrissement continue, la soif est intense; pas de modification de l'appétit; mais apparition d'une légère asthénie.

Le 7 octobre 1923, le volume des urines est de 6 litres par 24 heures, avec 464 grammes de sucre et assez forte quantité d'acétone. L'état général décline de plus en plus. Le 11 du même mois, apparaît un zona intercostal gauche. La malade cesse son travail et, le 12 dans l'après-midi, tombe dans un état de somnolence croissante; en même temps elle éprouve une sensation angoissante d'étouffement. Dans la nuit survient un vomissement.

Le 13, son état ne s'améliore pas; on appelle le docteur Desqueyroux, qui la voit pour la première fois à 4 heures de l'après-midi. Il la trouve dans un état de torpeur voisin du coma, exhalant une forte odeur d'acétone, avec une respiration en même temps rapide et profonde, « comme celle d'un sujet à qui l'on dit de respirer quand on veut l'ausculter ». Le pouls est rapide, mais égal et régulier. Le même jour, à 7 h. 30 du soir, il pratique une première injection intramusculaire de 60 unités d'insuline Roussel et fait absorber aussitôt 300 grammes de sérum glucosé à 10 %, en goutte à goutte rectal. Dans la nuit du 13 au 14, l'état s'améliore légèrement, mais l'oppression reste très vive.

Le 14 octobre, à 4 heures du matin, seconde injection d'insuline de 40 unités, suivie de l'ingestion d'une tasse de tisane sucrée. La dyspnée s'atténue alors progressivement. La même dose est répétée à 8 h. 30, à midi, à 4 h. 30 de l'après-midi, toujours avec absorption consécutive de sucre. Le 14 au soir, la malade a peu à peu repris connaissance. Sa respiration est calme. Elle a reçu en 24 heures 220 unités cliniques, 30 grammes environ de glucose et 80 grammes de sucre ordinaire.

Le 15, elle reçoit 40 unités le matin et 60 unités le soir. Elle prend du café au lait sucré et un peu de farine d'avoine. Une analyse d'urines pratiquée le 16 indique : volume des urines, 2 l. 500 avec 119 grammes de sucre et 2 gr. 02 d'acétone. Du 16 au 28 octobre, on fait 60 unités le matin et autant le soir; le régime comprend 400 grammes d'hydrates de carbone par jour. L'acétone diminue alors peu à peu, arrivant à disparaître presque complètement; le sucre tombe à 25 grammes par 24 heures.

Le 28 octobre, on tente de rendre de la viande et des œufs dans le régime : en deux jours, l'acétone atteint le chiffre de 0 gr. 80 en 24 heures. Le retour au régime antérieur l'atténue rapidement. On diminue progressivement les doses d'insuline pour arriver le 11 novembre au chiffre actuel : 20 unités le matin et 20 le soir, une demi-heure avant les repas. Le régime est ainsi composé : légumes verts, 1.100 grammes; beurre, 100 grammes; lait, 100 grammes; pommes de terre, 100 grammes; pain, 50 grammes, par 24 heures. La malade a repris ses occupations depuis le 27 octobre. Son zona a pris fin vers le 11 novembre avec glycosurie aux environs de 30 grammes par 24 heures et simples traces d'acétone. Elle n'a jamais présenté d'accidents hypoglycémiques.

OBSERVATION III.

(MAURIAC et AUBERTIN.)

D..., 42 ans, diabétique depuis 1915, vient à nous en décembre 1923 parce qu'il a maigri de 12 kilos en six mois. Ses urines contiennent 3 gr. 50 d'acétone et 61 gr. 40 de sucre par litre. Il urine trois litres. Glycémie, 4 gr. 40. Du 19 décembre 1923 au 13 janvier 1924, il est soumis à une cure quotidienne d'insuline à raison de 15 unités par jour. L'acétone disparaît dès le 24 décembre, le sucre tombe à 43 grammes. La glycémie se maintient à 2 gr. 30. Le malade engraisse de 6 kilos. Les régions où étaient pratiquées les injections devenant douloureuses, on interrompt progressivement le traitement en faisant une piqûre par jour pendant cinq jours au lieu de deux piqûres. Le 13 janvier, cessation complète du traitement, et institution d'un régime sévère.

Le 22 janvier, on nous fait appeler en hâte : nous trouvons le malade étendu, dyspnéique, somnolent, en état de subcoma, ne s'apercevant pas de notre présence, mais ouvrant les yeux lorsqu'on l'appelle avec insistance. Une forte odeur d'acétone règne dans la chambre. Les urines contiennent 34 grammes de sucre par litre et 3 gr. 92 d'acétone. Il urine trois litres.

A 5 heures du soir, le 22 janvier, nous pratiquons immédiatement

une injection intraveineuse de 20 unités d'insuline Roussel et une seconde injection sous-cutanée de la même dose. A 11 heures du soir, troisième injection sous-cutanée de 20 unités. A 10 heures le lendemain matin, quatrième injection sous-cutanée; à 6 heures du soir, cinquième injection. Entre temps, lavement glucosé de 500 grammes à 20 p. 1.000 et tisanes sucrées dès que le malade se réveille. En effet, le 23 janvier au matin, le malade rouvre les yeux, parle, reprend connaissance, demande des explications sur le traitement qu'il a subi. Ainsi, en vingt-quatre heures, nous avons injecté 100 unités d'insuline dont 20 intraveineuses et nous avons tiré le malade de son coma.

Par la suite, la cure fut continuée et le 30 janvier les urines ne contenaient plus que 11 grammes de sucre par litre et 0 gr. 07 d'acétone.

Malheureusement, une complication survint alors qui emporta le malade : à la suite des nombreuses piqûres qu'il avait reçues dans les fesses, il se forma de chaque côté un gros abcès excessivement douloureux et qui nécessita une ponction. Le pus était d'abord aseptique, mais rapidement le staphylocoque apparut; peu à peu l'infection se généralisa et le malade mourut pyohémique.

OBSERVATION IV.

(MAURIAC et AUBERTIN.)

X..., femme de 34 ans. Entre à l'hôpital Saint-André le 6 novembre 1923, à trois heures de l'après-midi, en état de précoma. Elle répond encore aux questions qu'on lui pose, ses pupilles sont normales; mais elle exhale une forte odeur d'acétone et ses extrémités sont refroidies. A 4 heures, c'est-à-dire une heure plus tard, son état s'est très sensiblement aggravé : elle ouvre à peine les yeux quand on lui parle, et ses membres, quand on les soulève, retombent lourdement sur le lit. Température rectale : 36°1. Grosse acétonurie. Glycosurie 15 grammes par litre. Dyspnée prononcée et surtout très bruyante. La palpation de la fosse iliaque gauche permet de sentir une grosse coprostase.

A 5 heures : injection sous-cutanée d'une insuline, fabriquée au laboratoire de Saint-André et dont 0 cc. 4 par kilogramme d'animal font baisser de 83 % en l'espace de deux heures la glycémie du lapin. En même temps 200 cc. de sérum glucosé à 40 % par la même voie. La même dose d'insuline est répétée à 8 heures — tandis qu'on installe un goutte à goutte rectal de 500 cc. de sérum glucosé à 40 p. 1.000 — puis à 11 heures, puis à 2 heures du matin. Malgré ce traitement, la malade meurt peu après sans avoir repris connaissance.

OBSERVATION V (inédite).

(Due à l'obligeance de Mlle le docteur AMIAUD).

Mlle P..., 53 ans, employée de commerce. En juin 1924, va consulter le docteur Amiaud parce qu'elle éprouve, depuis un certain temps, une sensation de lassitude générale. De plus elle est constamment altérée et urine cinq litres par jour. Elle a légèrement maigri. On pratique alors une analyse d'urine qui révèle la présence de 73 grammes de sucre par litre et de 1 gr. 60 de corps cétoniques (acétone+acide diacétique), sans acide oxybutyrique. Elle est mise à un régime de restriction des hydrocarbonés et des graisses, composé surtout de légumes verts, avec suppression de la viande.

Le 15 juin au soir, la malade éprouve une douleur abdominale vive et diffuse avec tendance à la syncope. En même temps, sa vue se trouble. La douleur persiste toute la nuit; le 16 au matin, on appelle le docteur Amiaud qui la trouve assez abattue, souffrant toujours, mais sans aucun symptôme qui permit de porter un diagnostic précis. Dans la journée, la malade ne prend qu'un peu de lait; elle ne vomit pas. Elle y voit de moins en moins.

Dans la nuit du 16 au 17 juin, l'état s'aggrave brusquement; apparaît une torpeur assez marquée; les extrémités se refroidissent, le cœur est mou. La perte de conscience n'est cependant pas complète. Devant ce tableau, le docteur Amiaud et le docteur Boissierie-Lacroix, appelés d'urgence, pratiquent immédiatement une in-

jection de 20 unités d'insuline Roussel; dans la journée, on donne des tisanes chaudes et sucrées; la somnolence s'atténue. A midi, seconde injection de 20 unités; troisième injection à 7 heures du soir. A ce moment la malade a repris sa connaissance complète, mais la vue est complètement abolie. Les douleurs abdominales ont disparu. Une analyse d'urines, pratiquée le 18, indique 24 grammes de sucre par litre et 15 gr. 50 d'acétone. On fait ce jour-là deux injections de 20 unités d'insuline Roussel; la malade prend du lait.

Son état s'améliore ensuite rapidement, et notamment les troubles de la vue se dissipent peu à peu pour disparaître complètement dans l'espace de quinze jours. Le 21 juin, elle élimine encore 4 grammes d'acétone et 130 grammes de sucre dans les vingt-quatre heures. Mais le 26, l'acétone a disparu, le sucre atteint seulement 15 grammes par jour, le volume est de 2 litres. On rétablit peu à peu le régime antérieur avec 20 unités d'insuline avant chaque repas. L'asthénie et la polydipsie ont disparu; la malade se trouve parfaitement bien et cet état de choses persiste tant qu'on maintient la même thérapeutique.

Mais au début d'août 1924, pour des raisons d'économie, la malade, qui faisait ses injections elle-même, les espace progressivement, pour n'en faire bientôt plus qu'une par jour, puis tous les deux jours, enfin, deux fois seulement par semaine. Son état s'aggrave dès lors rapidement. Tous les troubles antérieurs reparaissent. Toujours pour les mêmes raisons pécuniaires on espace les analyses d'urine; le 11 septembre l'acétonurie atteint 1 gr. 84 par vingt-quatre heures.

Le 26 septembre se reproduit brusquement le même syndrome que précédemment : violentes douleurs abdominales et production d'un coma complet cette fois, avec algidité, respiration de Kussmaul, odeur acétonique de l'haleine.

Un traitement insulinique intensif est aussitôt institué, mais il reste absolument inefficace. La malade meurt trente-six heures plus tard, sans avoir repris connaissance.

OBSERVATION VI (inédite).

M. C..., directeur d'assurances à Bordeaux, présenta en 1918 des crises douloureuses très violentes, débutant au niveau de la tempe gauche puis s'irradiant ensuite à tout le côté gauche de la tête et à la partie supérieure du thorax. Ces crises étaient accompagnées de vertiges et de vomissements extrêmement pénibles. Elles duraient deux ou trois jours et se reproduisaient à des intervalles variables, toutes les trois semaines environ. Une première analyse d'urine pratiquée en 1919 révèle une forte acétonurie, sans glycosurie. Mais celle-ci apparaît peu après et atteint en trois mois, le chiffre de 100 grammes par jour. On institue dès lors un régime de réduction hydrocarbonée. En même temps, le malade sent diminuer sa résistance physique et son aptitude au travail intellectuel. Une saison à Vichy en 1920 entraîne une grosse amélioration : disparition de l'acétone, diminution du sucre, reprise de l'état général. Mais le mieux n'est que momentané. Depuis lors, jusqu'au début de 1925, l'état du malade est le suivant : glycosurie constante, mais d'un taux journalier très variable, oscillant entre 50 et 200 grammes. L'acétone n'apparaît dans les urines que par intermittence et toujours en faible quantité. Polyurie également variable. Pas d'albumine. Fonds de dépression physique et mentale très marquée. Persistance des crises avec les mêmes caractères qu'au début. Le régime est toujours exactement suivi. Chaque année, saison à Vichy, de moins en moins efficace.

Depuis le début de 1925, l'état empire progressivement : le sucre s'élève, la polyurie devient plus abondante; surtout l'acétonurie augmente et atteint en avril le chiffre de 0 gr. 38 par jour. Les crises douloureuses se rapprochent, se répétant toutes les semaines. L'asthénie est extrême.

Le 16 mai 1925, à 3 heures du matin, survient brusquement un syndrome d'angor qui s'atténue dans la journée, et disparaît seulement dans la soirée. L'acétonurie, qui était de 0 gr. 23 par litre à 8 heures du matin, passe à 0 gr. 18 à 11 heures, puis à 0 gr. 08 à 5 heures du soir.

Le 17, journée agitée. Polyurie très marquée.

Le 18 mai, dans l'après-midi, le malade tombe brusquement dans un état de torpeur extrême, avec respiration profonde, du type de Kussmaul; les extrémités sont violacées. La conscience est presque complètement abolie. L'analyse d'un échantillon d'urine recueillie à ce moment-là indique : albumine 8 grammes, acétone 6 grammes, acide oxybutyrique (dosé par la méthode de Van Slyke) : 60 grammes par litre. Les docteurs Carles, Mauriac et Arzac, réunis en consultation, décident d'instituer immédiatement un traitement par l'insuline; à 7 heures du soir, injection sous-cutanée de 20 unités d'insuline Lilly que le malade se trouvait avoir en réserve depuis plusieurs mois. Cette injection est suivie de l'absorption, à la cuillère, d'une tasse de lait sucré.

Le 19, au matin, deuxième injection de 20 unités, toujours suivie de l'absorption de lait sucré. Dans la matinée, l'état s'améliore sensiblement. Troisième injection à midi; quatrième injection le soir, toujours de 20 unités. A ce moment, le malade a complètement repris connaissance. Il a reçu 80 unités d'insuline et environ 100 grammes de sucre.

Dans les jours qui suivent, l'amélioration est très rapide. A partir du 24, on ne fait plus que deux injections de 20 unités par jour, le matin et le soir. L'alimentation est reprise peu à peu : légumes verts, lait, féculents, peu de graisses, pas de viande. Depuis cette date, l'albumine, l'acétone et l'acide β oxybutyrique n'ont plus reparu dans les urines. La glycosurie seule persiste, oscillant autour de 20 grammes par litre, avec émission de 1 lit. 300 par jour environ. Mais elle obéit remarquablement à l'insuline. Le 3 juillet la glycémie était de 2 gr. 65 pour 1.000.

Le malade règle lui-même ses doses d'insuline selon son régime, qui est actuellement beaucoup plus large. Les crises douloureuses et les vomissements ont disparu. Il se sent complètement transformé, aussi bien portant qu'il l'a jamais été.

Voici, à titre d'exemple, le régime suivi par lui le 23 mai 1925 cinq jours après son coma.

La taille du malade est de 1 m. 70, son poids de 75 kilos.

Lait : 4 litre, dont 125 grammes après chaque piqûre, avec chaque fois 7 gr. 05 de sucre de canne.

Légumes verts : 250 grammes à midi et le soir.

Pommes de terre : 100 grammes à midi et le soir.

Fruits : 100 grammes à midi et le soir.

Cela représente 100 grammes d'hydrates de carbone. Il était fait 3 piqûres de 20 unités chacune à 8 heures, 12 heures, 20 heures.

Quinze jours après, le 7 juin, on faisait seulement deux piqûres de 10 unités, une demi-heure avant les deux principaux repas, et le régime était ainsi composé (180 grammes d'hydrates de carbone) :

A 8 heures : lait, 250 grammes; pain, 30 grammes; beurre, 20 grammes.

A midi : lait, 125 grammes; poulet, 150 grammes; pommes de terre, 100 grammes; épinards, 100 grammes; pain, 30 grammes; beurre, 15 grammes; cerises, 125 grammes; une demi-tasse de café.

A 16 heures : lait, 125 grammes; fruits, 100 grammes.

A 20 heures : lait, 125 grammes; bouillon de légumes, 200 grammes, macaroni, 30 grammes; pommes de terre, 100 grammes; fromage, 30 grammes; pain, 30 grammes; beurre, 15 grammes; cerises, 100 grammes.

A chaque repas un verre à bordeaux de vieux vin rouge.

Le même jour l'analyse des urines indiquait : volume, 1 lit. 700; sucre, 22 grammes par litre; pas d'acétone, pas d'albumine.

LE TRAITEMENT DANS LA PRATIQUE MEDICALE COURANTE

Pour être conduit comme nous venons de l'indiquer, le traitement du coma diabétique par l'insuline exige évidemment des conditions matérielles difficiles à réaliser en dehors de milieux spécialisés tels que : hôpital, maison de santé. Il y a loin de ces conditions à celles où se trouve bien souvent le médecin praticien dans la clientèle courante.

Aussi, peut-on poser comme règle que tout diabétique en état de coma doit être, quand cela est possible, envoyé d'urgence à la clinique ou à l'hôpital, comme on y envoie un malade atteint d'appendicite ou de hernie étranglée. Il faut, à ce

point de vue, éduquer le public qui, très souvent, ne comprend pas la nécessité d'une pareille mesure.

Dans certains cas, cependant, et notamment à la campagne, cela exigerait des retards ou des frais souvent excessifs. Le médecin devra alors s'armer de sang-froid et s'organiser immédiatement pour tirer partie de tout ce dont il dispose, afin de se rapprocher le plus possible du traitement idéal.

Plus que jamais le diagnostic se fondera sur l'examen clinique. Mais on devra pouvoir rechercher immédiatement la présence de sucre dans les urines et même celle de l'acétone et de l'acide diacétique. Il est souvent difficile de recueillir les urines d'un comateux : un procédé très simple consiste à mettre alors une sonde à demeure. Cependant, on a publié des observations de coma avec anurie : dans ces cas, le diagnostic sera d'autant plus difficile qu'on n'a pas la ressource de doser la glycémie.

D'ailleurs, quand le diagnostic restera malgré tout hésitant, on se dira que l'erreur qui consiste à ne pas donner d'insuline dans un coma diabétique est grave; tandis qu'il n'y a aucun inconvénient à en donner, avec du sucre bien entendu, en dehors du diabète et, par exemple, à un urémique ou un apoplectique.

Un problème souvent très difficile à résoudre est celui qui consiste à trouver de l'insuline. Aussi tout diabétique connaissant sa maladie doit-il avoir en réserve une certaine quantité de ce médicament. Et cela même dans les diabètes bénins; car le coma peut toujours survenir de façon inattendue, soit à l'occasion d'une complication, soit à la suite d'écarts de régime. Foster cite un cas de ce genre, dans lequel l'insuline ayant été suspendue après la disparition du coma, le sujet tolérait sans glycosurie un régime de 3.000 calories. « On se demande, ajoute-t-il, quel régime avait pu bouleverser une telle tolérance presque normale. »

Le contrôle du traitement sera également difficile. Sans doute on peut doser le sucre urinaire par des procédés assez simples; mais à leur défaut, on adoptera des règles toutes faites

et pratiquement suffisantes : une unité d'insuline brûle un ou deux grammes de sucre, et en tenant compte de la quantité de celui-ci déjà existante dans l'organisme, on pourra donner un tiers d'insuline de plus que la quantité nécessaire pour réduire le sucre ingéré ou injecté. Si on craint l'hypoglycémie, il n'y a aucun inconvénient à augmenter les doses de sucre.

Enfin, on mettra en œuvre tous les soins adjuvants, en recourant souvent à des moyens de fortune. Pendant la période de coma complet, on ne s'éloignera que très peu, et en laissant à l'entourage des instructions rigoureuses.

Un des principaux écueils de l'emploi de l'insuline en clientèle est le prix élevé de cette médication. Sans doute, pendant la période de danger immédiat, on obtiendra facilement de la famille les sacrifices nécessaires. Mais le régime d'entretien sera souvent difficile à maintenir parce que trop coûteux. Notre observation V relate un cas de ce genre.

Voici une observation qui donnera une idée des difficultés auxquelles on se heurte souvent :

OBSERVATION VII (inédite).

(Docteur AUBERTIN.)

Il s'agit d'une femme de 35 ans, atteinte de diabète depuis une période indéterminée, mais dont on s'aperçut à l'occasion d'une carie dentaire dans le courant du mois de mai 1925. La malade ne suivit jamais de régime sérieux. Mais en octobre 1925, se sentant plus fatiguée, et ayant entendu parler de l'insuline, elle alla, lors d'un séjour dans une plage de la région, consulter un médecin sur l'opportunité de suivre un semblable traitement. Le mari de la malade, qui avait été infirmier pendant la guerre, s'offrit à faire les injections; et le praticien se contenta de prescrire une boîte d'insuline Byla, sans autre indication diététique.

La malade reçut, de trois jours en trois jours, 3 ampoules d'insuline, représentant chacune 15 unités cliniques, lorsqu'au lieu

d'injection d'une de ces piqûres (cuisse droite) un abcès se forma. Dès lors, son état empira rapidement. Un affaiblissement progressif s'accusa, cependant qu'une analyse d'urine pratiquée sur un échantillon quelconque révélait la présence de 15 grammes de sucre et de 2 gr. 50 d'acétone par litre. Devant ce résultat, la malade revint à Bordeaux d'urgence et se rendit en voiture à la consultation du professeur Mauriac, dans le courant de l'après-midi. Celui-ci, jugeant le cas grave, bien qu'aucun signe ne put faire prévoir l'imminence du coma, engagea la malade à rentrer aussitôt chez elle et à me faire prévenir d'urgence pour que je puisse instituer un traitement sans retard. En même temps, le professeur Mauriac m'envoyait un message pour me mettre au courant de la situation, mais je ne trouvai ce dernier qu'en rentrant le soir chez moi et ne pus me rendre chez la malade qu'à 8 h. 30 du soir.

Je fus alors introduit par un enfant dans une petite chambre mal éclairée et conduit auprès d'un lit dans lequel se trouvait une jeune femme somnolente, à respiration bruyante et difficile. L'haleine avait une forte odeur d'acétone. La malade ne paraissant pas s'apercevoir de ma présence, je me mis à l'interroger en lui posant quelques questions à voix forte. Elle ouvrit alors les yeux, marmotta péniblement quelques paroles dans lesquelles je reconnus les mots de « fatigue... abcès... », puis elle me montra sa cuisse et referma les yeux. Sur la cuisse droite s'étalait un volumineux abcès dont la tuméfaction et la chaleur contrastaient avec l'aspect décharné et refroidi des membres. Le poulx était petit. Le cœur paraissait régulier, mais les bruits étaient singulièrement sourds. La température n'avait pas été prise.

Pendant que j'examinais la malade, le mari, qui était allé à ma rencontre, inquiet devant les progrès terrifiants de l'affection, entra. Il m'expliqua qu'à peine arrivée chez elle, la malade s'était sentie de plus en plus faible et qu'une tendance à la somnolence était apparue aussitôt pour progresser régulièrement depuis. Il me montra la seule analyse qu'il possédât, datant de huit jours auparavant, et qui indiquait une faible glycosurie, avec forte acétonurie. Manifestement, il s'agissait d'un diabète grave, mais dont la marche venait de se précipiter subitement sous l'influence d'une infection.

Dans l'unique boîte d'insuline achetée quelques jours plus tôt, il restait seulement trois ampoules. J'envoyai aussitôt le mari en chercher d'autre en ville, malgré l'heure tardive, cependant qu'aidé de deux jeunes enfants et d'une vieille femme impotente, je me mettais en devoir de commencer aussitôt le traitement. J'injectai tout d'abord 15 unités d'insuline Byla dans les veines, puis 15 unités sous la peau et fis prendre en même temps à la malade de l'eau très sucrée, par gorgées, de cinq à cinq minutes. Aussitôt que possible, on disposa dans le lit de nombreuses bouteilles d'eau chaude, et j'injectai de plus 10 cc. d'huile camphrée sous la peau. Lorsque ces premières mesures furent prises, j'allai chercher à l'hôpital de quoi traiter l'abcès. Je l'ouvris alors, en fis ressortir près d'un verre à Bordeaux d'un pus épais et verdâtre, puis installai un pansement de fortune.

Il était près de minuit lorsque le mari revint, n'ayant pu trouver d'insuline, après avoir réveillé plusieurs pharmaciens. J'injectai alors la troisième ampoule par voie sous-cutanée et je partis en recommandant à l'entourage de faire absorber à la malade la plus grande quantité de liquide possible, de lui faire prendre la valeur d'au moins dix morceaux de sucre pendant la nuit, de recueillir ses urines et de se procurer de l'insuline dès la première heure.

Le lendemain matin, la situation s'était aggravée. La malade avait bu pendant la plus grande partie de la nuit, mais ne le faisait plus maintenant qu'avec la plus grande peine. Dans l'urine, il n'y avait plus que des traces de sucre, mais toujours beaucoup d'acétone, qui ne put pas être dosée. La respiration devenait de plus en plus difficile et prenait le type de Kussmaul. Température : 36°. Je fis alors 30 nouvelles unités d'insuline sous la peau, et fis administrer par le rectum de l'eau contenant du sucre, dans la proportion approximative de 10 morceaux pour 500 cc. Des difficultés matérielles par trop grandes m'empêchèrent de pratiquer une injection sous-cutanée de sérum glucosé. Tant que la malade put avaler, la consigne fut donnée de lui faire prendre de l'eau sucrée.

Cependant, à midi, le coma est complet. Je fais encore 30 unités de Byla et de l'eau sucrée par voie rectale. La malade accuse un petit mouvement de défense au moment de l'injection.

A 7 heures du soir, aucun changement ne s'étant produit, je re-

nouvelai la même dose d'insuline sans provoquer cette fois la moindre réaction.

Le lendemain, l'état étant le même, on continue le même traitement, à savoir : 90 unités d'insuline en trois fois avec sérum glucosé dans le rectum. La mort survint dans la nuit du deuxième jour.

Il avait été fait en tout, en 48 heures, 15 ampoules d'insuline Byla, soit 225 unités, et une quantité de sucre qui ne fut pas dosée, mais atteignit au moins 150 à 200 grammes par jour.

CHAPITRE II

RESULTATS DE L'EMPLOI DE L'INSULINE DANS LE TRAITEMENT DU COMA DIABETIQUE

Il est difficile d'exprimer ces résultats par des chiffres précis, parce que les succès sont publiés généralement plus volontiers que les échecs; et aussi parce que le traitement, encore récent, n'est pas rigoureusement codifié : les conditions dans lesquelles il est appliqué sont extrêmement variables, et souvent défectueuses.

Aussi les proportions citées diffèrent-elles beaucoup selon les auteurs. Dans l'ensemble, les Américains semblent beaucoup plus satisfaits que nous de l'emploi de l'insuline. Joslin, s'appuyant sur les statistiques officielles de son pays, donne les chiffres suivants : avant l'insuline, les comateux mouraient presque tous; il n'en meurt plus actuellement que 10 p. 100. Comme d'autre part l'insuline prévient un grand nombre de comas, il arrive ceci : tandis qu'avant son emploi 40 p. 100 des morts dans le diabète étaient dues au coma, 2 p. 100 seulement relèvent maintenant de cet accident. Ces chiffres, singulièrement optimistes, ne s'appliquent qu'aux malades de ville et d'hôpital. A la campagne, il meurt encore 50 p. 100 des comateux. Joslin ajoute qu'avant peu, grâce au perfectionnement du diagnostic et du traitement, le coma diabétique doit devenir une rareté; et quand il se produira malgré tout, on devra parvenir le plus souvent à s'en rendre maître; de sorte que la mort par coma diabétique sera exceptionnelle chez les malades soumis à une surveillance médicale rigoureuse.

Foster accuse 3 morts sur 20 cas de coma traités par lui; Campbell, par contre, en a eu 3 sur 5 cas.

Les auteurs français, italiens, allemands, citent des chiffres beaucoup moins impressionnants. De la lecture des résultats publiés par eux, on retire l'impression que le succès se produit dans 50 p. 100 environ de l'ensemble des cas. C'est à peu près la proportion qu'on retrouvera dans nos observations. La plupart des succès sont enregistrés dans le coma au début ou le précoma. Celui-ci est véritablement le triomphe de l'insuline.

Il reste bien entendu que, même dans les cas heureux, il n'y a pas guérison proprement dite; l'insuline n'agit que par action substitutive, et les accidents sont prêts à reparaitre dès que la médication est suspendue. On a signalé cependant des cas où celle-ci semblait être devenue inutile : il s'agissait alors vraisemblablement de comas survenus accidentellement chez des malades à tolérance élevée.

Mais un retour à une tolérance temporaire aux hydrates de carbone après le coma a été observé chez des diabétiques graves; on a parlé à ce sujet d'« effets secondaires » de l'insuline. Enocksson envisage ainsi les explications possibles de ces faits :

1° Il y aurait amélioration de la fonction pancréatique, épargnée un moment et mise au repos grâce à l'insuline, avec possibilité de régénération des îlots de Langerhans;

2° L'insuline s'accumulerait en un point de l'organisme et serait ensuite consommée peu à peu;

3° Enfin l'action de l'insuline pourrait, dans certains cas, se prolonger un certain temps. Mais ce ne sont là que des hypothèses, destinées à expliquer des faits d'ailleurs exceptionnels.

On a dit aussi qu'en cas de cessation du traitement par l'insuline, le diabète affecterait une allure plus grave que si on n'avait jamais usé de celle-ci; et qu'ainsi, le coma pourrait se produire au cours d'un diabète primitivement bénin. Mais c'est là bien souvent un effet illusoire provenant de ce que, même pendant le traitement, le trouble profond suit sa marche, l'insuline ne faisant qu'en dissimuler les effets. Quand on supprime

celle-ci, le diabète se retrouve exactement en l'état où il eût été au même moment en l'absence de traitement.

Accidents dus à l'insuline. — Ils n'offrent aucun caractère particulier dans le coma. Les accidents locaux doivent être exceptionnels si les injections sont faites avec soin; ils peuvent être très graves, ainsi qu'en témoigne notre Observation VII.

Les accidents généraux peuvent consister en phénomènes de choc, dus le plus souvent aux impuretés de l'insuline, et en accidents d'hypoglycémie; ils n'auront, dans le coma, qu'une séméiologie très fruste. Les premiers seront évités par l'emploi d'insuline très pure. Ils peuvent se traduire par de l'urticaire, des exanthèmes et une accentuation de la dyspnée suivant presque immédiatement l'injection : de tels signes entraîneront le changement d'insuline.

Quant à l'hypoglycémie, il semble qu'on ait tendance à en exagérer les dangers. On l'évitera par l'examen souvent répété des urines, avec, de temps en temps, un dosage de la glycémie et l'administration de doses élevées de sucre avec l'insuline. Le danger commence vers un taux du sucre sanguin de 0,80 p. 1.000. Même en présence de chiffres un peu plus élevés, on devra cependant être prudent, car l'hypoglycémie apparaît seulement 2 heures environ, et quelquefois davantage, après l'injection. D'autre part, il n'y a pas de rapport fixe entre la dose injectée et l'hypoglycémie produite, ni entre les symptômes cliniques et le taux de l'hypoglycémie; d'où l'existence d'hypoglycémies inattendues qu'il faut savoir éviter. Le traitement consiste à injecter sous la peau ou dans les veines 250 à 500 cc. de sérum glucosé à 10 p. 100. Celui-ci pourra être accompagné de 1 mgr. d'adrénaline par voie sous-cutanée. Si le coma n'est pas complet, on donnera le jus de deux oranges. L'effet du traitement est presque immédiat et, en cas de doute, viendrait confirmer le diagnostic.

Interprétation des échecs.

« Nos échecs nous instruisent plus que nos succès », a dit Moynihan. Quelles sont les causes d'échec dans le traitement du coma diabétique ? Il nous semble qu'on peut les classer en deux catégories : ceux qui relèvent d'une faute de traitement et ceux qui sont dus à la sévérité du cas.

I. — ECHECS DUS AU TRAITEMENT. — 1° *Erreurs de diagnostic*. — Nous avons déjà dit en quoi elles peuvent consister et comment les éviter. Mais la résistance du coma au traitement devra toujours éveiller l'idée d'un facteur surajouté qui a pu passer inaperçu et exige un traitement spécial.

2° *Traitement tardif*. — Le retard peut résulter soit d'un diagnostic trop tardif lui-même ou trop longtemps hésitant, soit des difficultés éprouvées pour se procurer l'insuline et organiser le traitement. Tout retard diminue considérablement les chances de succès, car le coma entraîne bientôt des troubles secondaires très profonds des fonctions organiques.

3° *Fautes de technique*. — La plus courante consiste à ne donner que des doses trop faibles ou trop espacées d'insuline. On y sera souvent contraint par la cherté du produit. Mais la qualité de celui-ci joue sans aucun doute un rôle important. Peut-être faut-il voir là une des raisons des résultats brillants publiés par les Américains. En effet, leur insuline est fabriquée par des sociétés, pour la plupart très importantes, dotées de laboratoires remarquablement organisés. De plus, il existe au Canada et aux Etats-Unis un Comité de l'insuline composé des personnalités les plus autorisées du pays, qui contrôle rigoureusement toute la production. Il en est d'ailleurs de même en Allemagne, en Angleterre, en Italie. Il serait certainement utile de créer, en France, une organisation semblable.

Souvent aussi le succès est compromis par l'oubli des soins adjuvants et parce que la cure n'est pas organisée méthodiquement dans tous ses éléments.

II. — ECHECS DUS AU CAS. — 1° *Insulino-résistance*. — On a

groupé sous cette dénomination un certain nombre de cas dans lesquels le sujet paraissait réfractaire à l'action de l'insuline. Allen nie formellement l'existence de tels faits. Falta pense qu'ils peuvent s'observer quand le diabète est associé à des troubles endocriniens divers et d'ailleurs mal définis. Il a vu en particulier un cas où l'action de l'insuline a été améliorée par l'irradiation du corps thyroïde. Mais il s'agit là de raretés pathologiques.

Au contraire Mauriac et Aubertin ont observé des cas très nets de résistance à telle ou telle insuline particulière, sans aucun rapport d'ailleurs avec la qualité de celle-ci : il faudra donc, en cas d'échec persistant, tenter l'emploi d'une insuline différente.

2° *Comas compliqués*. — Nous avons déjà dit que le coma est très souvent un syndrome complexe s'accompagnant d'infections ou de déficiences organiques de toutes sortes. Il suffit de parcourir quelques observations pour se rendre compte que la présence de celles-ci est de beaucoup la cause la plus fréquente des échecs de l'insuline. Elles exercent sur l'action de cette substance une sorte d'antagonisme qu'on a cherché à expliquer de façons différentes. Blum pense que la fièvre, quand elle existe, active la combustion des graisses et des albumines tissulaires; et ce serait là, pour le diabétique, une source de corps cétoniques. Mais, d'une façon plus générale, on peut admettre que ces facteurs aggravent le pronostic simplement parce qu'ils échappent à l'action de l'insuline et que, même la cétose s'atténuant, ils entretiennent la persistance du coma.

Il est enfin des cas qui résistent à l'insuline par leur gravité même; et d'autres où l'échec ne peut recevoir d'explication précise.

III. — *ECHecs TARDIFS*. — Il est très frappant aussi de voir combien souvent le malade, tiré d'abord du coma par l'insuline, meurt quelques heures ou quelques jours plus tard, soit par rechute, soit par complication intercurrente. C'est que la période de post-coma est, nous l'avons dit, particulièrement critique. Or, on peut, à ce moment-là, se laisser tromper par l'apparente atténuation du danger.

Place de l'insuline dans le traitement du coma diabétique.

Quoi qu'il en soit, on peut dire que d'ores et déjà l'insuline a transformé le pronostic du coma et a pris dans le traitement de ce syndrome la place prépondérante. Avant elle il n'y avait pas de thérapeutique efficace du coma diabétique et celui-ci pouvait être presque à coup sûr considéré comme fatal. De tous les procédés de traitement employés alors, les uns sont devenus complètement inutiles, les autres ne conservent que la place de soins accessoires.

Non seulement l'insuline permet de guérir le coma, mais son emploi méthodique dans le diabète a diminué très considérablement la fréquence de cet accident; elle constitue donc le meilleur traitement préventif, et le seul curatif, de celui-ci.

Mais il reste beaucoup à faire dans l'amélioration de son emploi, et surtout dans l'organisation matérielle du traitement. C'est de ce côté surtout qu'il faut chercher l'explication des succès américains. La fondation Rockefeller a fait en sorte que chaque médecin praticien de l'Etat de Massachussets ait les moyens d'avoir, dans sa trousse, une ampoule de 100 unités d'insuline.

De même en France, nous devons nous attacher à améliorer chaque jour nos statistiques, d'une part en dépistant précocement les cas de diabète, mais surtout en augmentant la diffusion de l'insuline qui est encore, il faut bien le dire, trop souvent considérée comme une médication d'exception.

CONCLUSIONS

I. — Le diagnostic de coma ou de précoma diabétique doit entraîner sans exception l'institution immédiate d'un traitement par l'insuline.

II. — On donnera de l'insuline à doses massives et répétées. Son emploi est solidaire de l'administration simultanée de sucre. Il doit être encadré de toute une série de soins adjuvants, destinés à mettre le malade dans les meilleures conditions de résistance. Il sera minutieusement suivi par la clinique et le laboratoire.

Un tel traitement constitue donc une cure complexe qui ne peut être correctement mise en œuvre que dans des conditions matérielles spéciales.

III. — Au point de vue des résultats, il faut établir une distinction très nette entre les comas simples, apparaissant comme évolution naturelle d'un diabète grave, et non compliqués — et les comas provoqués par une complication ou associés à des troubles infectieux et organiques divers. Ces derniers sont beaucoup plus rebelles à l'action de l'insuline.

IV. — Il n'y a pas lieu d'exagérer les dangers d'hypoglycémie. Dans le doute, on peut augmenter sans crainte les doses de sucre.

V. — La qualité de l'insuline joue certainement un rôle important dans les effets de la cure. Il y aurait intérêt à créer en France un Comité de l'insuline.

VI. — Le malade tiré du coma par l'insuline reste longtemps dans un état précaire. Il faudra le suivre avec un soin extrême, jusqu'au rétablissement d'un état d'équilibre satisfaisant. L'insuline sera indéfiniment continuée.

VII. — L'insuline est l'arme la plus efficace que nous possédions contre le coma diabétique; elle n'en est cependant pas la médication héroïque : ses échecs, immédiats ou éloignés, restent encore nombreux.

VU : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

R. CRUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 décembre 1925.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Doyen délégué,

C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- AIAZZI et MANCINI. — Insulina e diabete. *A medicina contemporanea*, 20 avril 1924.
- ALLEN. — Experimental studies in diabetes; acidosis. *J. of Metabolic Research*, novembre-décembre 1923.
- ASCOLI, SILVESTRI et MARINO. — L'insulina nella terapia del diabete mellito. *Riforma medica*, 1924, p. 1095.
- BLUM (L.), CARLIER et SCHWALL. — Action de l'insuline sur la glycémie et l'acidose dans le coma diabétique. *Comptes rendus Soc. biol.*, 1923, p. 1156.
- Un an de traitement à l'insuline. *Soc. médic. du Bas-Rhin*, 15 décembre 1923.
- BOCK, FIELD et ADAIR. — L'équilibre acide-base dans le coma diabétique d'après l'étude de cinq cas traités par l'insuline. *J. of Metabolic Research*, vol. IV, p. 27.
- BROWN. — Types of glycosuria. *The Lancet*, 5 janvier 1924.
- CAMMIDGE. — Insulin treatment of diabetes mellitus. 1 vol., Édinburgh, 1924.
- CAMPBELL. — Ketosis, acidosis and coma treated by insulin. *J. of American med. Associat.*, 1922, p. 607.
- CHABANIER. — Essai sur la physiopathologie de l'acidose. *Bull. médical*, juillet 1923.
- CHABANIER, LOBO-ONELL et LEBERT. — De la mise en pratique du traitement du diabète par l'insuline. *Presse médicale*, 23 avril-10 mai 1924.
- CHARLEUX. — Diabète infantile et insuline. Thèse Lyon, 1925.
- CORE (A. DI). — L'insulina nella cura del diabete mellito. *A medicina contemporanea*, 1923, n° 13.

- COFFER. — La cura con l'insulina. *Riforma medica*, 1925, n° 4.
- DAUTREBANDE. — Rapport sur l'acidose au XVIII^e Congrès de médecine, 1925.
- DEVIC et CONTAMIN. — Coma diabétique; échec complet de la thérapeutique par l'insuline. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 8 décembre 1923.
- ENOCKSSON. — Coma diabétique avec retour temporaire à la tolérance normale des hydrocarbonés. *Acta medica Scandinavica*, 3 janvier 1925.
- ESCUDERO. — Traitement du diabète. 1 vol., Paris, Maloine, 1925.
- FALTA. — Sulla cura con l'insulina. *Riforma medica*, 1924, p. 69.
- FEINBLATT (H.). — Experiences with insuline in the treatment of diabetic coma. *Long Island medical Journal*, août 1923.
- FOSTER. — The treatment of diabetic coma with insuline. *Amer. Journal of medical Assoc.*, 1925, p. 1641.
- FROMENT, SÉDAILLAN et CHAMBON. — Coma diabétique traité par l'insuline. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 8 décembre 1923.
- GILBERT, BAUDOUIN et CHABROL. — Un cas de diabète grave traité par l'insuline. Soc. méd. des hôp., 15 juin 1923.
- HALLION. — Effets physiologiques de l'insuline. *J. méd. fr.*, septembre 1923.
- HÉDON. — L'acidose et le coma diabétique chez le chien dépancréaté. *Comptes rendus Soc. biol.*, 1925, p. 89.
- La vie sans pancréas. Effets de la suppression du traitement par l'insuline chez le chien totalement dépancréaté. Coma diabétique; sa guérison par le bicarbonate de soude et l'insuline. *Ac. des sciences*, 16 février 1925.
- GRAHAM (G.). — The relation of infection to the diabetic coma. *Americ. J. of medic. sciences*, 1925, p. 289.
- GRAHAM (O.). — The treatment of acidosis and coma in diabetes mellitus. *The med. J. of Australia*, 1925, p. 74.
- JOSLIN. — Diabetic manual. Philadelphia, 1925.
- JOSLIN. — Death from diabetic coma and why. *M. clinics N. America*, mai 1925.
- JOSLIN, ROOT and WHITE. — Diabetic coma and its treatment. *M. clinics N. America*, mai 1925.

LABBÉ (M.). — Rapport sur l'acidose au XVIII^e Congrès de médecine, 1925.

— Traitement du diabète. 1 vol., Masson 1925.

LAWRENCE (R.-O.). — The Diabetic Life. Londres, 1925.

LEYTON (O.). — A lecture on the treatment of diabetes mellitus. *The Lancet*, novembre 1924.

LOFFLER. — La cura dell' insulina nel diabete. *Riforma medica*, 1924, p. 69.

MAC LEOD. — Problem of fundamental action of insulin. *Canada med. Assoc. Journal*, mars 1925.

MAC LEOD, NOBLE et EADIE. — Further experiments on action of insuline. *Am. J. physiol.*, mai 1925.

MAESTRINI, ZENNARO et BEI (DE). — La cura del diabete zuccherino con l'insulina. *Riforma medica*, 1925, p. 616.

MAURIAC et AUBERTIN. — Le mécanisme d'action de l'insuline et la pathogénie du diabète pancréatique. *Paris médical*, 2 mai 1925.

MAURIAC. — Les accidents consécutifs aux injections d'insuline. *Journal de médecine de Bordeaux*, 10 août 1925.

MAURIAC, PIÉCHAUD et AUBERTIN. — Traitement du diabète par l'insuline. *J. méd. Bordeaux*, 25 janvier et 10 février 1925.

MIRANTE. — De l'insuline dans le traitement du coma et du précoma diabétique. Thèse d'Alger, 1924.

NOORDEN (VON) et ISAAC. — Considerazioni su 50 casi di diabeti curati con l'insulina. *Riforma medica*, 1925, p. 159.

PETREN et ODIN. — Rapport sur l'acidose au XVIII^e Congrès de médecine, 1925.

RATHERY et DREYFUS-SÉE (M^{lle}). — Coma diabétique et tuberculose pulmonaire; traitement par l'insuline. Soc. médic. des hôp., 20 juin 1924.

RATHERY. — Rathogénie de l'acidose. *La Médecine*, février 1924.

SCHIASSI. — L'insulina nella cura del diabete. *Riforma medica*, 1925, p. 767.

WARBURG. — Some cases of diabetic coma complicated with uremi. *Acta Scandinavica*, 3 janvier 1925.

